



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA – PIBIC

**PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE
INCLUSÃO DE MORINA COM HIDROXIPROPIL-B-
CICLODEXTRINA**

Área do conhecimento: Ciências da Saúde

Subárea do conhecimento: Farmácia

Especialidade do conhecimento: Tecnologia Farmacêutica

Relatório Final

Período da bolsa: de agosto de 2018 a agosto de 2019

Este projeto é desenvolvido com bolsa de iniciação científica:

PIBIC/CNPq

ORIENTADOR: ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO

AUTOR: VICTÓRIA CAROLINE NUNES SANTOS

SUMÁRIO

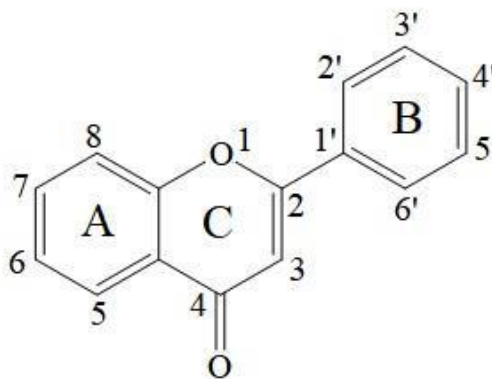
1. INTRODUÇÃO	3
2. METODOLOGIA.....	8
2.1. Desenvolvimento do método analítico para quantificação da morina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	8
2.1.1. <i>Preparo das amostras</i>	<i>8</i>
2.1.2. <i>Análises por CLAE</i>	<i>8</i>
2.2. Preparo do complexo de inclusão morina/HP-β-CD	8
2.3. Caracterização do complexo de inclusão morina/HP-β-CD	9
2.3.1. <i>Calorimetria exploratória diferencial.....</i>	<i>9</i>
2.3.2. <i>Difração de Raios X</i>	<i>9</i>
2.3.3. <i>Ressonância magnética nuclear</i>	<i>9</i>
2.4. Eficiência de complexação.....	9
2.5. Estudo de dissolução <i>in vitro</i>	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
3.1. Análises por DSC	11
3.2. Análises por DRX.....	12
3.3. Análises por RMN.....	13
3.4. Determinação da EC e ECa	14
3.5. Estudo de dissolução <i>in vitro</i>	14
4. OUTRAS ATIVIDADES	16
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1. INTRODUÇÃO

As condições inflamatórias e a dor constituem um importante problema de saúde global, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Dessa forma, uma parte significativa da população mundial é afetada por algum tipo de dor oriunda de reações inflamatórias, ocasionando uma diminuição da qualidade de vida (SALA et al., 2018). O recurso clínico mais eficaz para o tratamento da inflamação e da dor de origem inflamatória é a terapia farmacológica. Dentre os fármacos utilizados para este fim, destacam-se a classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). No entanto, cerca de 40 à 60% dos pacientes não respondem à essa farmacoterapia, além do fato, que o uso prolongado ou em altas doses desses fármacos produzem efeitos indesejados, tais como: lesões gástricas, nefrotoxicidade, náusea e vômitos (DWIVEDI et al., 2015; LICATA, 2016). Portanto, torna-se necessário a pesquisa por novos fármacos anti-inflamatórios que apresentem eficácia e menos efeitos adversos para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças inflamatórias.

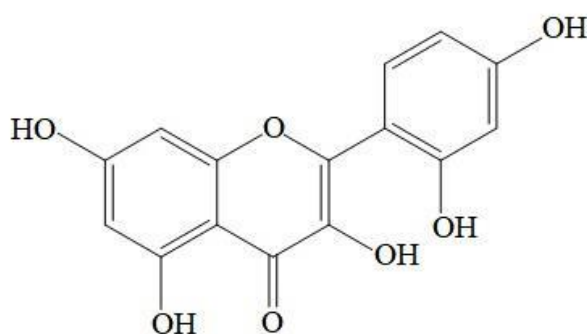
Nesse contexto podemos inserir os flavonoides. Os flavonoides são uma classe de metabólitos secundários que ocorrem naturalmente em plantas, os quais, são encontrados em vários alimentos e bebidas. Além disso, são moléculas que podem ser obtidas facilmente de maneira sintética. Esses compostos são frequentemente encontrados como formas glicosiladas ou esterificadas (agliconas), consistindo em anéis C6-C3-C6, definidos como anéis A e B ligados pelo anel tricarbono C (Figura 1). De acordo com as variações do padrão de substituição na sua estrutura, os flavonoides podem ser classificados em diferentes subclasses, tais como: isoflavonas, antocianidinas, flavonas, flavonóis, flavanóis, flavanonas, flavanolonas, auronas, isoflavonas, isoflavanonas, biflavonas e xantonas (PÉREZ-ABRIL et al., 2017; WANG; LI; BI, 2018).

Figura 1: Esqueleto (estrutura) básica dos flavonoides.



Dentre os flavonoides podemos destacar a morina. A morina (2',3,4',5,7-pentahidroxiflavona; figura 2) é um flavonoide amplamente encontrado em plantas da família Moraceae e Myrtaceae (NASO et al., 2013). Apresenta atividade antioxidante (LI et al., 2016), anti-inflamatória (FANG et al., 2003; HEEBA; MAHMOUD, 2014), anticâncer (NASO et al., 2013; ZHANG et al., 2018), antidiabética (VANITHA et al., 2014), antihiperuricêmica (ZHANG et al., 2016), entre outras. Diante dessas atividades, a morina pode ser considerada uma substância promissora para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

Figura 2: Estrutura química da morina (C₁₅H₁₀O₇; 302,24 g/mol).



No entanto, assim como os demais flavonoides, a morina apresenta baixa solubilidade em água, que vai implicar diretamente na sua biodisponibilidade, limitando seus efeitos farmacológicos. Dessa forma, algumas técnicas podem ser utilizadas para manter e/ou aperfeiçoar o potencial terapêutico da morina, melhorar sua solubilidade em água e estabilidade, como por exemplo, a utilização de dispersões sólidas, encapsulação em nanopartículas (nanopartículas poliméricas, lipídicas e lipossomas) e a complexação com ciclodextrinas (MENEZES et al., 2017; PÉREZ-ABRIL et al., 2017).

Dentre os sistemas de liberação de fármacos citados acima, as CDs apresentam uma grande relevância científica, pois já são utilizadas nas indústrias alimentícia, cosmética, química e farmacêutica. Suas principais aplicações são: proteção dos fármacos contra agentes externos (luz e oxigênio), fixação de substâncias voláteis, mascarar o odor e o sabor desagradável e aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. Em relação à indústria farmacêutica de modo específico, as CDs vêm sendo utilizadas principalmente na complexação de fármacos com o objetivo de diminuir a toxicidade e aumentar a solubilidade, consequentemente aumentando a biodisponibilidade e o efeito farmacológico (DEL VALLE, 2004; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018).

As CDs são oligossacarídeos cíclicos obtidos a partir da degradação enzimática do amido pela enzima ciclodextrina glicosiltransferase. As CDs naturais (Figura 3) são compostas por seis, sete ou oito unidades de D-glucopirranose, que são unidas por ligações do tipo α -1,4 e são denominadas α , β e γ CDs, respectivamente. Essas moléculas apresentam a forma de cone truncado, com a presença de grupos hidroxila das unidades de D-glucopirranose orientados para o exterior da cavidade, conferindo caráter hidrofílico à superfície externa. Por outro lado, a cavidade interna das CDs é revestida por átomos de hidrogênio, oxigênio glicosídico e grupos CH₂, apresentando um caráter relativamente hidrofóbico, que favorece a formação de complexos de inclusão (CI) com moléculas hóspedes lipofílicas de tamanho adequado (DEL VALLE, 2004; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018). As CDs possuem propriedades físicas e químicas distintas, como descrito na tabela 1.

Figura 3: Estrutura química da α , β e γ - CDs.

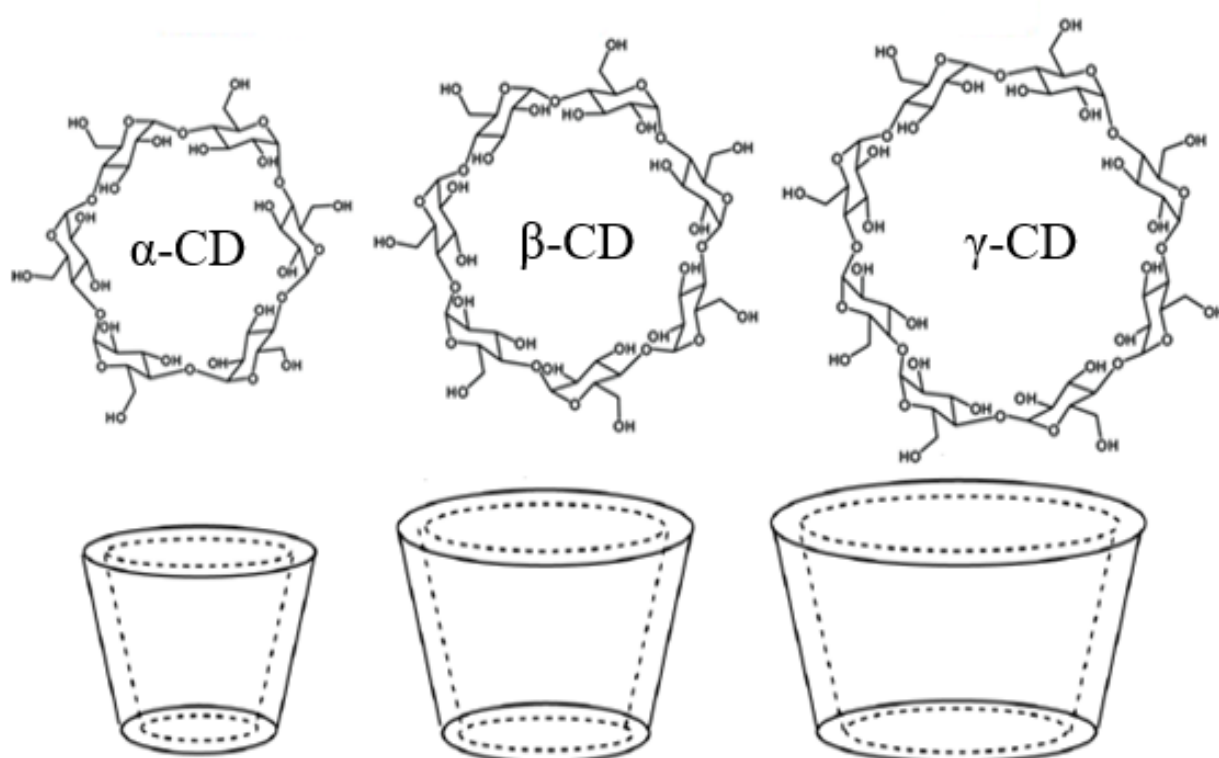


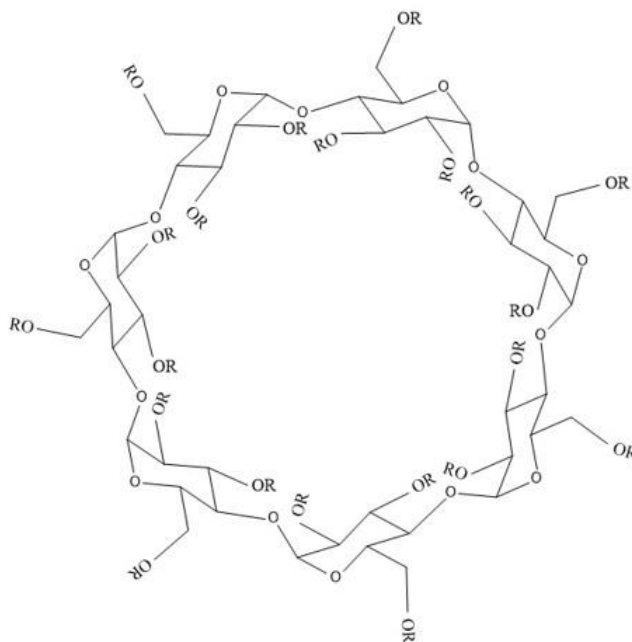
Tabela 1: Propriedades físicas e químicas das CDs naturais.

Propriedades	α -CD	β -CD	γ -CD
Nº de unidades de glicopirranose	6	7	8
Fórmula química	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Peso molecular (g/mol)	972.84	1134.98	1297.12
Solubilidade em água (25 °C; m/v)	14,5	1,85	23,2
Diâmetro da cavidade interna (Å)	4,7 – 5,3	6 – 6,5	7,5 – 8,3
Diâmetro da cavidade externa (Å)	14,6	15,4	17,5
Altura da cavidade (Å)	7,9	7,9	7,9
Volume da cavidade (Å ³)	174	262	427
Moléculas de água na cavidade	6	11	17

A solubilidade aquosa das CDs naturais é baixa, devido a força de ligação das moléculas de CDs no estado cristalino. A β -CD, por exemplo, por formar ligações de hidrogênio intermoleculares, apresenta reduzida interação com as moléculas de água da vizinhança e, dessa forma, é a CD natural de menor solubilidade aquosa. Apesar disso, é a mais utilizada pela indústria farmacêutica por apresentar o menor custo de obtenção. A baixa solubilidade em água das CDs naturais, principalmente da β -CD, aumenta a sua tendência a cristalização, limitando sua utilização em soluções parenterais. Além disso, a β -CD apresenta nefrotoxicidade quando administrada pela via endovenosa, pois não é metabolizada e se acumula na forma de complexos cristalinos insolúveis nos rins. Dessa forma, tornou-se necessário realizar modificações nas CDs naturais, com o objetivo de melhorar sua solubilidade, reduzir a toxicidade e inserir outras funcionalidades (JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018).

A HP- β -CD (Figura 4) é uma CD modificada, derivada da β -CD através da sua reação com óxido de propileno em solução alcalina. Nessa reação, um ou mais grupos hidroxilas da β -CD se ligam aos radicais hidroxipropil, reduzindo assim sua cristalinidade, tornando-se amorfa, resultando em uma melhor solubilidade aquosa e em perfis toxicológicos mais baixos. Essas características tornam a HP- β -CD uma das CDs modificadas mais utilizadas, especialmente no desenvolvimento de formulações para aplicação oral ou parenteral (LOFTSSON; DUCHÊNE, 2007; PÉREZ-ABRIL et al., 2017; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018).

Figura 4: Estrutura química da β -CD (grupo R = H) e da HP- β -CD (grupo R = CH₂CH(CH₃)OH).



Diante do exposto, o objetivo do presente projeto foi elucidar a formação do complexo de inclusão da morina com HP- β -CD e avaliar parâmetros farmacocinéticos e a atividade anti-inflamatória do complexo obtido. Trata-se de um trabalho promissor, com perspectivas para o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas para o tratamento de distúrbios dolorosos e inflamatórios, além de gerar instrumentos de fomento à pesquisa, desenvolvimento de tecnologias e inovações.

2. METODOLOGIA

2.1. Desenvolvimento do método analítico para quantificação da morina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

2.1.1. Preparo das amostras

Para realizar as análises cromatográficas, preparou-se uma solução estoque de morina na concentração de 1 mg/mL. A solução foi submetida à ultrassom sonicator por 30 minutos e em seguida foi diluída com acetonitrila até a concentração de 100 µg/mL. Antes das análises por CLAE, a solução obtida foi sonicada novamente por 30 minutos e filtrada em filtros de membrana (PTFE – 0,45 µm).

2.1.2. Análises por CLAE

As análises foram realizadas em um cromatógrafo líquido Shimadzu®, equipado com um degaseificador DGU-20A3, duas bombas LC-20AD, um injetor automático SIL-20A HT, um forno CTO-20A, um detector de arranjo de diodos SPD-M20Avp, acoplados a um sistema controlador CBM-20A. Como fase estacionária, utilizou-se uma coluna analítica Ascentis® C18 de 250 x 4,6 mm de diâmetro com tamanho de partícula de 5 µm, equipada com uma pré-coluna Ascentis® C18 de 20 x 4 mm de diâmetro com tamanho de partícula de 5 µm. Os solventes utilizados na fase móvel foram: (A) ácido fosfórico (0,1 %) em água ultrapura (v/v) e (B) acetonitrila. O fluxo da fase móvel foi de 0,9 mL/min e o volume de injeção da amostra foi de 20 µL. O método consistiu de um sistema isocrático de eluição na proporção de 65/35 - A/B - v/v da fase móvel em um tempo de análise de 20 minutos. O comprimento de onda para detecção da morina foi de 360 nm e as análises foram realizadas sob temperatura de 25 °C.

2.2. Preparo do complexo de inclusão morina/HP-β-CD

O complexo foi preparado na razão molar 1:1 de morina e HP-β-CD, baseado nos pesos moleculares dessas substâncias, pelo método de liofilização adaptado de Carvalho et al., 2017. Para comparação de resultados, a mistura física de morina e HP-β-CD foi preparada na razão molar de 1:1, através da agitação manual de ambas substâncias com auxílio de almofariz e pistilo durante 10 minutos até obter uma mistura homogênea.

2.3. Caracterização do complexo de inclusão morina/HP- β -CD

2.3.1. Calorimetria exploratória diferencial

As análises por DSC da morina, HP- β -CD, mistura física (MF) e do complexo de inclusão morina/HP- β -CD (Mo/HP- β -CD) foram realizadas em uma faixa de temperatura de 30 – 300 °C utilizando um equipamento DSC-60 Shimadzu®, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min, em cápsulas de alumínio contendo aproximadamente 3 mg da amostra.

2.3.2. Difração de Raios X

Os padrões de difração da morina, HP- β -CD, MF e do complexo Mo/HP- β -CD foram obtidos com radiação monocromática Cu K α (comprimento de onda = 1,54056 Å), usando um difratômetro de raios X Bruker® modelo D8 *Advance Da Vinci*. As regiões de varredura do ângulo de difração 2 θ , foram de 5 – 50°. As medidas foram realizadas com voltagem de 40 kV e corrente elétrica de 40 mA.

2.3.3. Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ^1H RMN foram obtidos em espectrômetro Bruker® NMR (DRX 500), operando na frequência de hidrogênio de 400 MHz. A HP- β -CD e o complexo Mo/HP- β -CD foram diluídos em água deuterada (D_2O), que apresenta deslocamento químico de 4,8 ppm e a morina livre em DMSO deuterado ($\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$), que apresenta deslocamento químico de 2,5 ppm.

2.4. Eficiência de complexação

A quantidade de morina complexada na HP- β -CD foi determinada por CLAE. Inicialmente, 10 mg do complexo Mo/HP- β -CD foi dissolvido em 10 mL de acetonitrila e a solução obtida foi mantida em agitação magnética durante 24 horas, com velocidade de 400 rpm, sob temperatura ambiente, para permitir que a morina complexada esteja presente em solução. Em seguida, a solução foi centrifugada (5000 rpm – 30 minutos) para remover a HP- β -CD da solução, deixando apenas o composto ativo. O sobrenadante foi coletado, filtrado em filtros de membrana (PTFE – 0,45 μm), submetido à ultrassom sonicator por 10 minutos e analisado por CLAE. As amostras foram preparadas e analisadas em triplicata ($n = 3$). A EC e a eficiência de carga (ECa) foram calculadas de acordo com as equações abaixo:

$$EC = \frac{\text{Quantidade de morina complexada}}{\text{Quantidade inicial de morina}} * 100$$

$$ECa = \frac{\text{Quantidade de morina complexada}}{\text{Quantidade do complexo de inclusão}} * 100$$

2.5. Estudo de dissolução *in vitro*

Para determinar o perfil de dissolução *in vitro* da morina livre e complexada, quantidades equivalentes de morina livre (10 mg) e do complexo Mo/HP-β-CD (56,81 mg, equivalente a 10 mg de morina complexada) foram pesadas e transferidas para cápsulas transparentes. Os ensaios foram realizados em dissolutor Nova Ética® modelo 299-6TS, aplicando o método de dissolução tipo 2, ou seja, utilizando pás como aparato para dissolução das amostras no meio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Como meio de dissolução, utilizou-se uma solução aquosa de Tween 80 (0,1%). Durante todo experimento, o meio de dissolução foi mantido sob temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. As cápsulas contendo as amostras equivalente a 10 mg de morina foram imersas nas cubas do dissolutor com 600 mL do meio de dissolução e foram mantidas em agitação na velocidade de 100 rpm. Alíquotas (2 mL) do meio foram coletadas em diferentes intervalos de tempo: 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos. Todas as amostras coletadas foram diluídas em 10 mL de acetonitrila, submetidas à banho de ultrassom por 30 minutos e filtradas em filtros de membrana (PTFE – 0,45 μm). A quantidade de morina livre e de morina complexada (complexo Mo/HP-β-CD) dissolvidas em cada intervalo de tempo foram determinadas por CLAE. As análises foram realizadas em triplicata (n = 3).

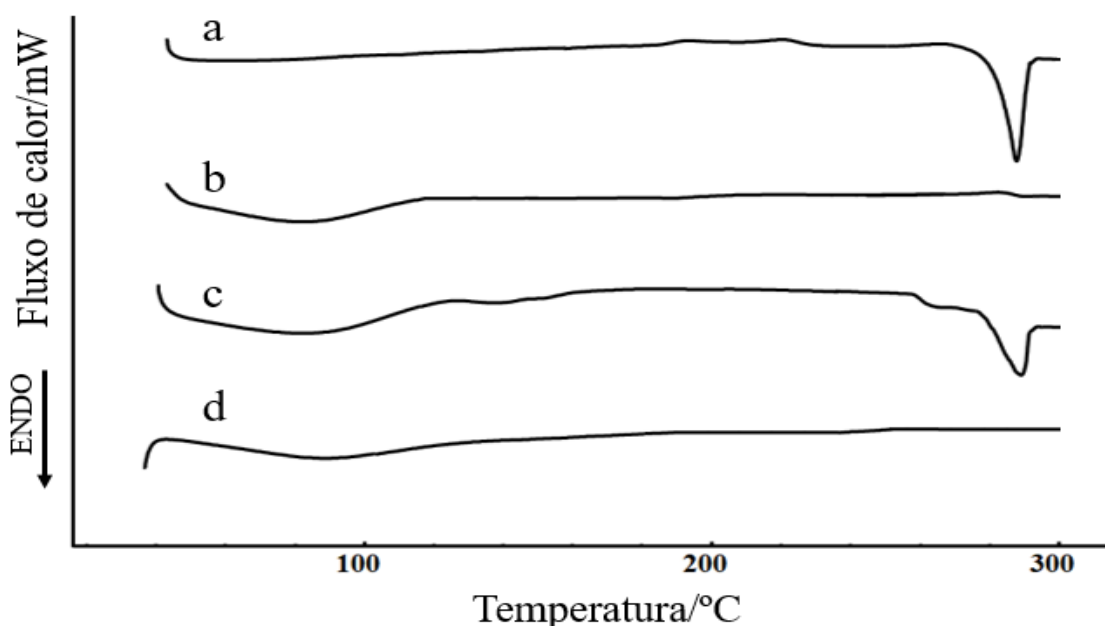
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Análises por DSC

O perfil de comportamento térmico avaliado nas curvas de DSC de fármacos e CDs podem apresentar vários eventos endotérmicos que correspondem à perda de água, mudança de fase cristalina, fusão e decomposição. A figura 5 apresenta as curvas de DSC da morina, HP- β -CD, MF e do complexo Mo/HP- β -CD. A morina demonstrou um pico endotérmico em 296,54 °C, correspondendo ao ponto de fusão da sua forma cristalina. A curva de DSC da HP- β -CD exibiu o estado natural amorfo dessa CD, apresentando-se como uma linha plana com um evento térmico em torno de 95 °C (45 – 107 °C), que está relacionado com a perda de água (HU et al., 2012; YANG et al., 2017; CARVALHO et al., 2017).

A MF apresentou a presença do evento característico da HP- β -CD relatado como perda de água e também, o pico cristalino da morina, que apesar de apresentar uma diminuição na intensidade, é indicativo do seu ponto de fusão. Dessa forma, a curva de DSC da MF foi basicamente uma sobreposição entre as curvas da morina e da HP- β -CD, o que sugere uma fraca interação entre essas moléculas e assim, não houve a formação do complexo. No entanto, na curva de DSC do complexo Mo/HP- β -CD, o pico endotérmico da morina desapareceu completamente, sugerindo que a morina foi complexada dentro da cavidade da HP- β -CD, formando um complexo amorfo. Além disso, houve uma redução do evento relacionado com a perda de água, que também é um indicativo de complexação. Na medida que diminui a quantidade de água da cavidade da CD, significa que as moléculas de água estão saindo, devido à entrada do fármaco, possibilitando a formação do CI (HU et al., 2012; YANG et al., 2017;).

Figura 5: Curvas de DSC da morina (a), HP- β -CD (b), MF (c) e do complexo Mo/HP- β -CD (d).



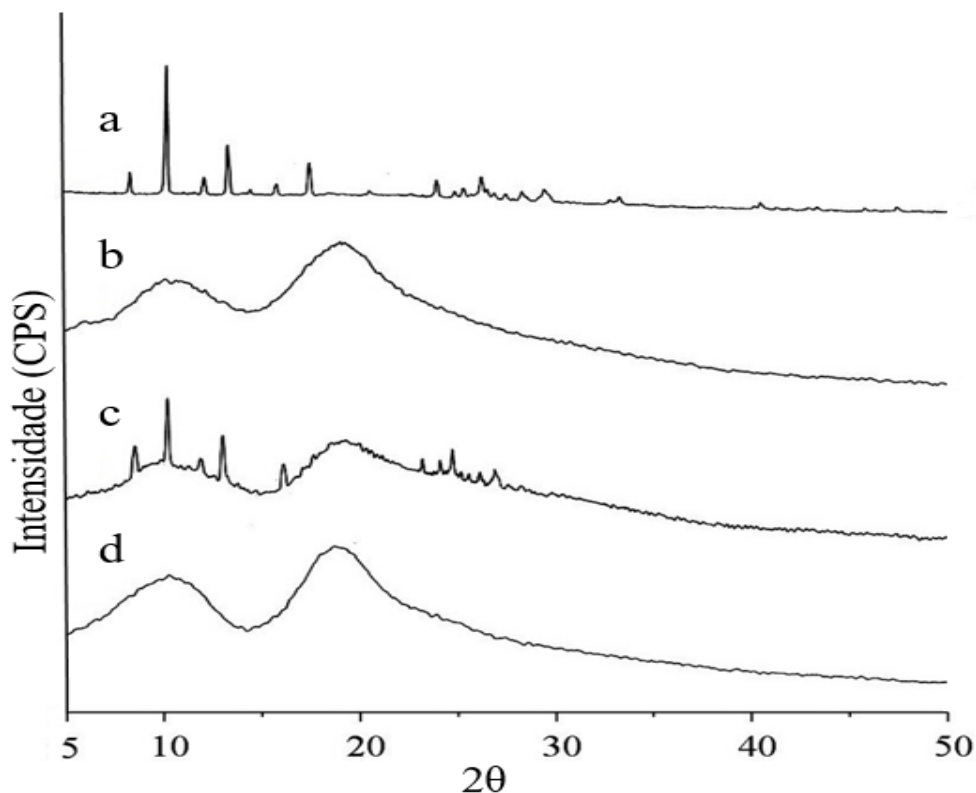
3.2. Análises por DRX

Os padrões de difração da morina, HP- β -CD, MF e do complexo Mo/HP- β -CD estão apresentados na figura 6. O padrão de difração da morina apresentou vários picos pontiagudos, característicos do seu estado natural cristalino, distribuídos em vários ângulos de difração: 8,4°; 10,2°; 12,8°; 14,3°; 16,8°; 18,6°; além dos pequenos picos na faixa de 24 – 31°. O padrão de difração da morina foi similar à de outros flavonoides presentes no estado cristalino como luteolina, naringina dihidrochalcona, barbigerona e miricetina (LIU et al., 2013a; LIU et al., 2013b; QIU et al., 2014; YAO et al., 2014). Por outro lado, a HP- β -CD apresentou um padrão de difração amorfo, ou seja, sem a presença de picos cristalinos, somente com dois halos de difração amplos, os quais, são característicos dessa CD em torno de 10 e 20° (QIU et al., 2014; YAO et al., 2014; HUANG et al., 2016).

O padrão de difração da MF apresentou característica amorfa da HP- β -CD com a presença de alguns picos cristalinos característicos da morina claramente distinguidos, ou seja, o padrão de DRX da MF foi uma sobreposição dos padrões da morina e da HP- β -CD, demonstrando que nenhuma interação foi formada entre essas moléculas durante agitação manual e assim, ambas permaneceram com suas características físicas originais, devido à não formação do CI. No entanto, o complexo Mo/HP- β -CD apresentou um

padrão de difração com dois halos amorfos amplos, semelhante à HP-β-CD. Além disso, os picos cristalinos da morina desapareceram completamente.

Figura 6: Padrões de difração da morina (a), HP-β-CD (b), MF (c) e do complexo Mo/HP-β-CD (d).



3.3. Análises por RMN

Os deslocamentos químicos (δ) dos prótons da HP-β-CD livre e no complexo estão descritos na tabela 7. No espectro da HP-β-CD, o deslocamento de H-1, H-2, H-3, H-4 e H-5 foram de 4,994; 3,535; 3,935; 3,473 e 3,774 ppm, respectivamente, os quais, são valores equivalentes aos encontrados na literatura (QIU et al., 2014; YANG et al., 2016). No espectro do complexo Mo/HP-β-CD, ocorreram algumas mudanças nos deslocamentos químicos da HP-β-CD em relação a sua forma livre. Os valores da diferença de deslocamentos químicos ($\Delta\delta = \delta_{\text{morina/HP-}\beta\text{-CD}} - \delta_{\text{HP-}\beta\text{-CD}}$) entre os prótons de HP-β-CD na presença e na ausência de morina estão apresentados na tabela 2. De acordo com a tabela 2, é perceptível que os H-1, H-2 e H-4 apresentaram uma pequena diferença de deslocamento com valores de -0,009; -0,012 e -0,015 ppm, respectivamente. Por outro lado, Os H-3 e H-5 apresentaram um deslocamento relativamente alto com valores de -0,033 e -0,052 ppm, respectivamente.

É de pleno conhecimento que os prótons H-2 e H-4 estão localizados na superfície externa da HP- β -CD, enquanto que os H-3 e H-5 estão localizados na cavidade interna da HP- β -CD (QIU et al., 2014; YANG et al., 2016). Dessa forma, a grande alteração nos deslocamentos químicos de H-3 e de H-5 foram provavelmente devido à presença da molécula hóspede (morina) na cavidade da HP- β -CD, evidenciando a formação do CI. Além disso, Como o H-3 está próximo do lado largo da cavidade e o H-5 está próximo do lado estreito, sugere-se que a morina seja incorporada na HP- β -CD pelo lado estreito da cavidade.

Tabela 2: Valores do deslocamento químico (δ) dos prótons da HP- β -CD na presença (complexo) e ausência (livre) de morina.

δ (ppm) HP- β -CD	δ (ppm) Complexo Mo/HP- β -CD	$\Delta\delta$
H1: 4,994	H1: 4,985	- 0,009
H2: 3,535	H2: 3,523	- 0,012
H3: 3,935	H3: 3,902	- 0,033
H4: 3,473	H4: 3,458	- 0,015
H5: 3,774	H5: 3,722	- 0,052

3.4. Determinação da EC e ECa

A EC, também chamada de eficiência de encapsulação ou eficiência de incorporação, é um parâmetro quantitativo utilizado para determinar a quantidade do princípio ativo complexado na cavidade da CD. A ECa corresponde a quantidade individual do princípio ativo presente em todo complexo, obtido por um determinado método de preparo. Os valores obtidos por esses estudos são expressos em porcentagem (%). A EC apresentou valor de $98,3 \pm 0,36$ % ($n = 3$) e a ECa $17,63 \pm 0,17$ % ($n = 3$). O valor da EC próximo à 100% demonstra que praticamente toda morina utilizada no processo de preparo do complexo foi incorporada na cavidade da HP- β -CD.

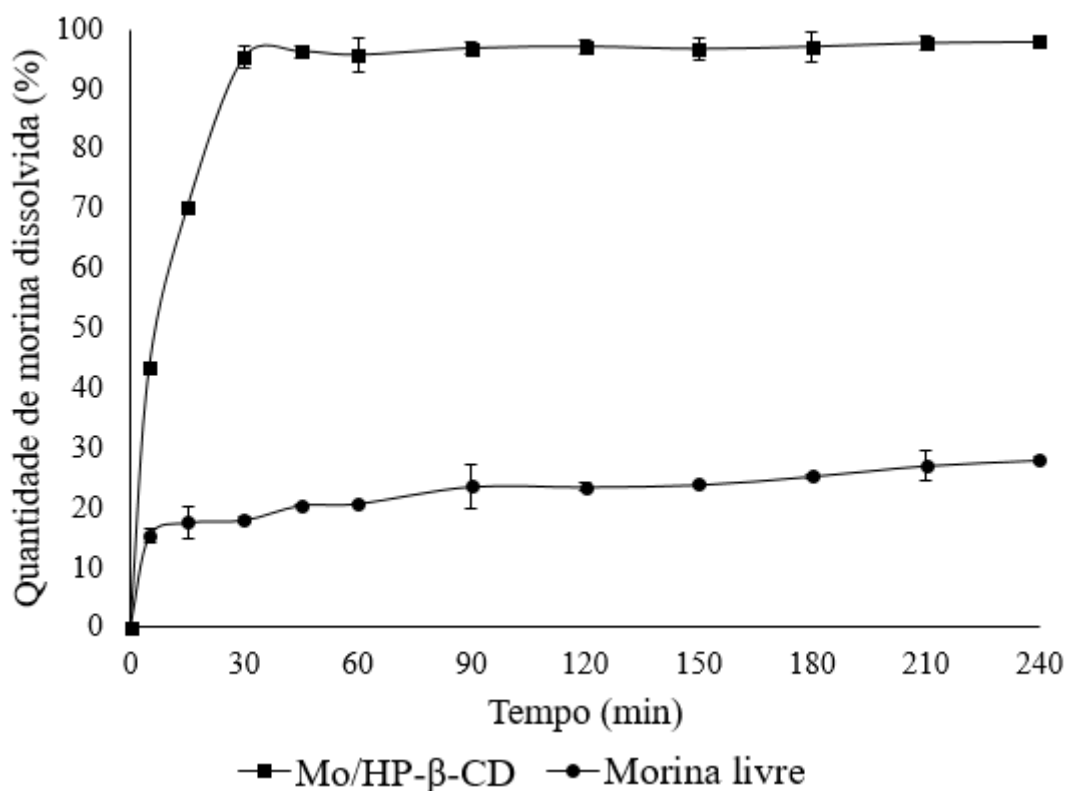
3.5. Estudo de dissolução *in vitro*

Os perfis de dissolução do complexo Mo/HP- β -CD e da morina livre estão apresentados na figura 7. Devido à baixa solubilidade da morina, a qual, é um flavonoide, uma solução aquosa de Tween 80 foi utilizada como meio de dissolução (YAO et al., 2014; WU et al., 2017). A morina livre demonstrou uma taxa de dissolução limitada, uma vez que, somente $28,01 \pm 0,5$ % foi dissolvido em 240 minutos. O baixo percentual de

dissolução da morina livre pode ser associado a baixa solubilidade dessa molécula, que não estava encapsulada em nenhum sistema de liberação capaz de aumentar a sua solubilidade. Essa baixa solubilidade é característica dos flavonoides. Dessa forma, a incorporação dos compostos pertencentes à essa classe em sistemas de liberação de fármacos como as CDs, torna-se uma alternativa viável para melhorar suas propriedades físico-químicas e farmacológicas (PÉREZ-ABRIL et al., 2017).

Por outro lado, o complexo Mo/HP- β -CD exibiu uma dissolução mais rápida do que a morina livre na fase inicial, liberando $70,12 \pm 0,9\%$ de morina em 15 minutos, alcançando uma dissolução máxima de $97,84 \pm 0,3\%$ em 240 minutos. O alto valor da quantidade de morina dissolvida, está relacionado com o aumento da solubilidade e redução da cristalinidade devido à complexação com a HP- β -CD. Os resultados obtidos com o ensaio de dissolução *in vitro* corroboram com as análises de caracterização física, química e morfológica mencionadas anteriormente, evidenciando a formação do CI entre morina e HP- β -CD.

Figura 7: Perfis de dissolução da morina complexada com HP- β -CD (complexo Mo/HP- β -CD) e da morina livre no intervalo de tempo de 0 – 240 minutos. Os resultados foram expressos de acordo com a média e o desvio padrão ($n = 3$) das análises.



4. OUTRAS ATIVIDADES

Coautora do artigo científico “*Development of morin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: Enhancement of bioavailability, antihyperalgesic and anti-inflammatory effects*” publicado na revista *Food and Chemical Toxicology*, a qual, apresenta fator de impacto 3.977 e Qualis Capes A2 para área de farmácia.

Inventora de um pedido de patente relacionado com o presente projeto, a qual, está sob análise da Coordenação de Inovação e Transferência de Tecnologia da Universidade Federal de Sergipe (CINTTEC-UFS).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARVALHO, Y.M.B.G. et al. Inclusion complex between β -cyclodextrin and hecogenin acetate produces superior analgesic effect in animal models for orofacial pain. **Biomed Pharmacother**, v. 93, p. 754-762, 2017.
- DEL VALLE, E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochem**, v. 39, p. 1033-1046, 2004.
- DWIVEDI, A.K. et al. Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Drug Discov Today**, v. 20, n. 7, p. 863-873, 2015.
- FANG, S.H. et al. Morin sulfates/glucuronides exert anti-inflammatory activity on activated macrophages and decreased the incidence of septic shock. **Life Sci**, v. 74, n. 6, p. 743-756, 2003.
- HEEBA, G.H.; MAHMOUD, M. E. Therapeutic potential of morin against liverfibrosis in rats: Modulation of oxidative stress, cytokine production and nuclear factor kappa B. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 37, p. 662-671, 2014.
- HU, L. et al. Investigation of inclusion complex of cilnidipine with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Carbohydr Polym**, v. 90, n. 4, p. 1719-1724, 2012.
- HUANG, Y. et al. Preparation of inclusion complex of apigenin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin by using supercritical antisolvent process for dissolution and bioavailability enhancement. **Int J Pharm**, v. 511, n. 2, p. 921-930, 2016.
- JANSOOK, P.; OGAWA, N.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. **Int J Pharm**, v. 535, n. 1, p. 272-284, 2018.
- LI, H.W. et al. Anticancer effects of morin-7-sulphate sodium, a flavonoid derivative, in mouse melanoma cells. **Biomed Pharmacother**, v. 84, p. 909-916, 2016.
- LICATA, A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. **Eur J Intern Med**, v. 28, p. 9-16, 2016.
- LOFTSSON, T.; DUCHÊNE D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **Int J Pharm**, v. 329, n. 1, p. 1-11, 2007.
- MENEZES, P.P. et al. Hesperetin-loaded lipid-core nanocapsules in polyamide: a new textile formulation for topical drug delivery. **Int J Nanomedicine**, v. 12, p. 2069-2079, 2017.
- NASO, L.G. et al., Biological evaluation of morin and its new oxovanadium (IV) complex as 4 antioxidant and specific anti-cancer agents. **Chem Biol Interact**, v. 206, n. 2, p. 1-13, 2013.
- PÉREZ-ABRIL, M. et al. Systematic investigation and molecular modelling of complexation between several groups of flavonoids and HP- β -cyclodextrins. **J Funct Foods**, v. 36, p. 122-131, 2017.
- QIU, N. et al. Inclusion complex of barbigerone with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: preparation and in vitro evaluation. **Carbohydr Polym**, v. 101, n. 623-630, 2014.
- SALA, A. et al. Two-pronged approach to anti-inflammatory therapy through the modulation of the arachidonic acid cascade. **Biochem Pharmacol**, v. 158, n. 161-173, 2018.

WANG, T.Y.; LI, Q.; BI, K.S. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 1, p. 12-23, 2018.

YANG, L.J. et al. Supramolecular system of podophyllotoxin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Characterization, inclusion mode, docking calculation, solubilization, stability and cytotoxic activity. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 76, p. 1136-1145, 2017.

YAO, Y. et al. Development of a myricetin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: Preparation, characterization, and evaluation. **Carbohydr Polym**, v. 110, p. 329-337, 2014.

ZHANG, P. et al. Preparation and evaluation of naringenin-loaded sulfobutylether- β -cyclodextrin/chitosan nanoparticles for ocular drug delivery. **Carbohydr Polym**, v. 149, p. 224-230, 2016.

ZHANG, Q. Molecular mechanism of anti-cancerous potential of Morin extracted from mulberry in Hela cells. **Food Chem Toxicol**, v. 112, p. 466-475, 2018.